



Hypothermie und Targeted Temperature Management (TTM) als Therapiekonzept: Therapeutische Hypothermie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

Seule, M A ; Keller, E

Abstract: Einleitung : Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit einer Inzidenz von 7-20 pro 100.000 Einwohner für etwa 5-10% aller Schlaganfälle verantwortlich (Bederson, Connolly et al. 2009). Aufgrund des verbesserten Managements der SAB durch die Frühoperation, den endovaskulären Techniken und der Neurointensivmedizin konnte die Mortalität in den letzten 30 Jahren um jährlich 0.9% reduziert werden (Lovelock, Rinkel et al. 2010). Dennoch haben weiterhin viele Patienten schwere fokale bzw. kognitive Defizite aufgrund der direkten Folgen der Blutung oder zerebraler Vasospasmen. Der Primärschaden in der Akutphase der schweren SAB (< 48 Stunden) ist zunächst durch einen plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure; ICP) mit Abnahme der zerebralen Perfusion (cerebral perfusion pressure; CPP) und daraus resultierender globaler Ischämie charakterisiert (Ostrowski, Colohan et al. 2006). Dieser Mechanismus ist, mit Ausnahme der Entwicklung eines intrakraniellen Hämatoms, nach wenigen Minuten reversibel, so dass die weitere Prognose im Wesentlichen durch die Entwicklung von Hirnödemen und zerebrale Vasospasmen bestimmt wird. Der Schweregrad des Primärschadens korreliert mit der neurologischen Beeinträchtigung nach der WFNS- (World Federation of Neurological Surgeons) Klassifikation und dem funktionellen Outcome. Die Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas sind zerebrale Vasospasmen (cerebral vasospasm; CVS). Oftmals wird bei Patienten mit SAB eine sekundär ischämisch-neurologische Verschlechterung (delayed ischemic neurological deficit; DIND) als Ausdruck symptomatischer CVS beobachtet. Das pathophysiologische Verständnis für das Auftreten symptomatischer CVS hat sich in den letzten Jahren gewandelt (Vergouwen, Vermeulen et al. 2010). Als zusätzliche Faktoren für das Auftreten von symptomatischen CVS werden heute Mikrozirkulationsstörungen, kortikale Depolarisationswellen, Mikrothrombosen und der Primärschaden nach SAB diskutiert (Pluta, Hansen-Schwartz et al. 2009). Die pathophysiologischen Mechanismen des Primär- und Sekundärschadens nach SAB sind potentielle Ziele der therapeutischen Hypothermie (HT) (Thome, Schubert et al. 2005). Die neuroprotektiven Effekte der HT bestehen nicht nur in einem ICP senkenden Effekt, sondern in einer ausgeprägten Verringerung der CMRO₂ (cerebral metabolic rate of oxygen) bei geringerem Absinken des CBF (Seule, Muroi et al. 2013). Weiterhin vermindert die HT eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, inflammatorische Prozesse sowie die Freisetzung freier Sauerstoffradikale und exzitatorischer Neurotransmitter. Tierexperimentelle SAB- und CVS-Modelle sowie wenige klinische Einzelfallberichte und kleinere Serien demonstrieren die mögliche Bedeutung der HT-Behandlung nach SAB (Kawamura, Suzuki et al. 2000, Inamasu, Nakamura et al. 2002, Nagao, Irie et al. 2003, Schubert, Poli et al. 2008, Seule, Muroi et al. 2009, Torok, Klopotoski et al. 2009, Seule, Muroi et al. 2013, Karnatovskaia, Lee et al. 2014, Muller, Lorenz et al. 2014). Dennoch wurden mit Ausnahme der IHAST-Studie (Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial) bis heute keine randomisierten klinischen Studien durchgeführt (Todd, Hindman et al. 2005).

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-121934>
Book Section
Accepted Version

Originally published at:

Seule, M A; Keller, E (2015). Hypothermie und Targeted Temperature Management (TTM) als Therapiekonzept: Therapeutische Hypothermie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung. In: Schwab, S; Schellinger, P; Werner, C; Unterberg, A; Hacke, W. NeuroIntensiv. Berlin / Heidelberg: Springer, 234-235.

DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4>

Therapeutische Hypothermie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

Martin Seule, Emanuela Keller

Neurointensivstation, Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich

Autorenanschrift

Dr. Martin Seule

Neurointensivstation

Neurochirurgische Klinik

Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

CH-8091 Zürich

Tel: +41 44 255 2684

Fax: +41 44 255 46 72

Email: martin.seule@usz.ch

PD Dr. Emanuela Keller

Neurointensivstation

Neurochirurgische Klinik

Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

CH-8091 Zürich

Tel: +41 44 255 56 71

Fax: +41 44 255 46 72

Email: emanuela.keller@usz.ch

Einleitung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit einer Inzidenz von 7-20 pro 100.000 Einwohner für etwa 5-10% aller Schlaganfälle verantwortlich (Bederson, Connolly et al. 2009). Aufgrund des verbesserten Managements der SAB durch die Frühoperation, den endovaskulären Techniken und der Neurointensivmedizin konnte die Mortalität in den letzten 30 Jahren um jährlich 0.9% reduziert werden (Lovelock, Rinkel et al. 2010). Dennoch haben weiterhin viele Patienten schwere fokale bzw. kognitive Defizite aufgrund der direkten Folgen der Blutung oder zerebraler Vasospasmen.

Der Primärschaden in der Akutphase der schweren SAB (≤ 48 Stunden) ist zunächst durch einen plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure; ICP) mit Abnahme der zerebralen Perfusion (cerebral perfusion pressure; CPP) und daraus resultierender globaler Ischämie charakterisiert (Ostrowski, Colohan et al. 2006). Dieser Mechanismus ist, mit Ausnahme der Entwicklung eines intrakraniellen Hämatoms, nach wenigen Minuten reversibel, so dass die weitere Prognose im Wesentlichen durch die Entwicklung von Hirnödemen und zerebrale Vasospasmen bestimmt wird. Der Schweregrad des Primärschadens korreliert mit der neurologischen Beeinträchtigung nach der WFNS- (World Federation of Neurological Surgeons) Klassifikation und dem funktionellen Outcome.

Die Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach Ausschaltung des rupturierten Aneurysma sind zerebrale Vasospasmen (cerebral vasospasm; CVS). Oftmals wird bei Patienten mit SAB eine sekundär ischämisch-neurologische Verschlechterung (delayed ischemic neurological deficit; DIND) als Ausdruck symptomatischer CVS beobachtet. Das pathophysiologische Verständnis für das Auftreten symptomatischer CVS hat sich in den letzten Jahren gewandelt (Vergouwen, Vermeulen et al. 2010). Als zusätzliche Faktoren für das Auftreten von symptomatischen CVS werden heute Mikrozirkulationsstörungen, kortikale Depolarisationswellen, Mikrothrombosen und der Primärschaden nach SAB diskutiert (Pluta, Hansen-Schwartz et al. 2009).

Die pathophysiologischen Mechanismen des Primär- und Sekundärschadens nach SAB sind potentielle Ziele der therapeutischen Hypothermie (HT) (Thome, Schubert et al. 2005). Die neuroprotektiven Effekte der HT bestehen nicht nur in einem ICP senkenden Effekt, sondern in einer ausgeprägten Verringerung der CMRO₂ (cerebral

metabolic rate of oxygen) bei geringerem Absinken des CBF (Seule, Muroi et al. 2013). Weiterhin vermindert die HT eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, inflammatorische Prozesse sowie die Freisetzung freier Sauerstoffradikale und exzitatorischer Neurotransmitter. Tierexperimentelle SAB- und CVS-Modelle sowie wenige klinische Einzelfallberichte und kleinere Serien demonstrieren die mögliche Bedeutung der HT-Behandlung nach SAB (Kawamura, Suzuki et al. 2000, Inamasu, Nakamura et al. 2002, Nagao, Irie et al. 2003, Schubert, Poli et al. 2008, Seule, Muroi et al. 2009, Torok, Klopotoski et al. 2009, Seule, Muroi et al. 2013, Karnatovskaia, Lee et al. 2014, Muller, Lorenz et al. 2014). Dennoch wurden mit Ausnahme der IHA-AST-Studie (Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial) bis heute keine randomisierten klinischen Studien durchgeführt (Todd, Hindman et al. 2005).

Tierexperimentelle Untersuchungen

Zahlreiche Tiermodelle zeigen, dass die HT, induziert während oder kurz nach SAB, den Primär- und möglicherweise auch den Sekundärschaden abschwächen kann. Kawamura et al. untersuchten nach experimenteller SAB die molekulargenetische Expressionsrate SAB-assoziiierter Stressproteine als Marker des neuronalen Zellschadens (Kawamura, Yamada et al. 2000). Die HT-Gruppe zeigte im Vergleich zur Normothermie-Gruppe sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Regionen eine reduzierte Expression der *hsp70* und *c-jun mRNA*. Letztere ist für die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren und kortikalen Depolarisationswellen verantwortlich. Weitere experimentelle Untersuchungen zeigen, dass sowohl die globale Hypoperfusion als auch das Hirnödem in der Akutphase nach SAB durch eine HT-Behandlung abgeschwächt werden (Piepgras, Elste et al. 2001, Thome, Schubert et al. 2001). Schubert et al. konnten anhand von Laser-Doppler-Messungen und der zerebralen Mikrodialyse demonstrieren, dass die HT zu einer Verbesserung der hämodynamischen und metabolischen Situation führt (Schubert, Poli et al. 2008, Schubert, Poli et al. 2008). Die von Török et. al. publizierte Arbeit zeigte erstmals in einem experimentellen SAB-Modell, dass durch die Induktion einer HT bis zu 3 Stunden nach der Blutung, eine statistisch signifikante Verbesserung der neurologischen Funktion erreicht werden kann (Torok, Klopotoski et al. 2009). Des

Weiteren wurde 30 Minuten nach Beginn der Kühlung eine bis zu 20%ige Reduktion des ICP erreicht. In einem kombinierten SAB/CVS-Modell zeigten Wang et al., dass die HT-Behandlung in der Akutphase, über einen positiven regulatorischen Effekt der ET-1-Konzentration im Liquor, angiographische CVS am Tag 7 günstig beeinflusst (Wang, Chen et al. 2011). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Primärschaden in der Akutphase nach SAB potentiell durch eine HT abgeschwächt werden kann. Die HT, möglichst früh nach Aneurysmaruptur, könnte den Grundstein für eine weitere Verbesserung der Prognose nach SAB liefern.

Tiefe Hypothermie und extrakorporale Zirkulation

Das Clipping von besonders schwer zugänglichen und grossen Aneurysmen ist, trotz der rasanten Entwicklung endovaskulärer Verfahren und der Bypass-Operation, in Einzelfällen die einzige Massnahme zur Verhinderung einer Rezidivblutung. In etwa 5% aller intrakraniellen Aneurysmen werden sogenannte Giant-Aneurysmen (>25mm) diagnostiziert, welche mit einem besonders hohen Nachblutungs- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind (Rothoerl, Finkenzeller et al. 2006). Neben der Grösse und der Form des Aneurysmas sind es oftmals die komplexen pathoanatomischen Verhältnisse (Thrombosierung, perforierende Arterien), die ein temporäreres Clipping oder die Eröffnung des Aneurysmadoms nötig machen. In dieser Situation kann durch die Anwendung der tiefen HT (18-20°C) und der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) zum einen die intraoperative Ischämietoleranz des Hirngewebes verlängert und zum anderen in vollständiger Blutleere operiert werden.

Dieses Verfahren für besonders komplexe und grosse Aneurysmen hat sich an einzelnen zerebrovaskulären Zentren mit guten Ergebnissen etabliert (Lawton, Raudzens et al. 1998) (Lawton, Raudzens et al. 1998) ;Mack, 2007 #695;Schebesch, 2010 #1109}. Die Indikation für die tiefe HT unter EKZ wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Studienlage zeigt jedoch, dass die Anwendung dieses *ultimo-ratio* Verfahrens nicht für Aneurysmen im hinteren Stromkreislauf reserviert ist, sondern vielmehr von der Unzugänglichkeit für ein endovaskuläres Coiling und den komplexen pathoanatomischen Verhältnissen für ein Clipping abhängig ist.

Intraoperative milde Hypothermie bei Aneurysmaclipping

Die komplette Ausschaltung intrakranieller Aneurysmen erfordert neben der sorgfältigen Platzierung von Hirnreaktoren oftmals ein temporäres Clipping der zuführenden Gefäße mit einem erhöhten Risiko fokaler Ischämien. Die Anwendung der intraoperativen milden HT (32-34°C) zeigte zunächst vielversprechende Ergebnisse (Hindman, Todd et al. 1999). Es folgte die randomisierte IHAST Studie (Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial), die das Outcome von insgesamt 1001 Patienten mit niedriggradiger SAB (WFNS1-3), die entweder unter HT oder Normothermie operiert wurden, verglichen hat (Todd, Hindman et al. 2005). Postoperativ zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich neurologischem und neuropsychologischem Outcome (Anderson, Todd et al. 2006). Die *post hoc* Analyse von 441 Patienten mit temporärem Clipping zeigte ebenfalls, dass die intraoperative HT keinen Effekt auf das neurologische Outcome hat (Hindman, Bayman et al. 2010).

Milde Hypothermie bei therapieresistenter intrakranieller Hypertension und Vasospasmen

Erstmals wurde von Kassell eine Fallserie von 12 Patienten mit hochgradiger SAB beschrieben, die aufgrund von therapieresistenten ICP-Anstiegen oder CVS mit einem Barbituratkoma und 3 davon mit kombinierter HT (30-32°C) behandelt wurden (Kassell, Peerless et al. 1980). 11 von 12 Patienten verstarben. Die 3 Patienten welche mit Hypothermie behandelt worden waren, zeigten schwere Störungen des Säure-Basen- und des Flüssigkeits-Haushalts. Kawamura et al. evaluierten 5 Patienten mit hochgradiger SAB (WFNS 4-5) innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn vor und während HT mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Kawamura, Suzuki et al. 2000). 3 Patienten erholten sich mit einem guten Outcome. Insbesondere auf der Seite des rupturierten Aneurysmas zeigte sich die Konstellation einer hämodynamischen "Luxusperfusion" mit ausgeprägter Verringerung der CMRO₂ bei geringerem Absinken des CBF (Reduktion der CMRO₂ um $52 \pm 16\%$ und des CBF um $37\% \pm 27\%$). Nagao et al. behandelten 8 Patienten mit therapierefraktären CVS mit HT (32-34°C) (Nagao, Irie et al. 2003). Die Patienten zeigten unter konventioneller Behandlung mit Nimodipine, hämodynamischer und

nach neuroradiologisch interventioneller Therapie progrediente ischämische Defizite. 5 Patienten mit niedriggradiger SAB (Hunt und Hess 1-3) wurden am Tag 1 nach der Blutung mittels Aneurysmaclipping versorgt und entwickelten im weiteren Verlauf ein DIND. 3 Patienten wurden zwischen Tag 5 und Tag 9 bereits mit symptomatischen CVS zugewiesen. Letztere wurden mittels Aneurysmaclipping unter HT versorgt. Die HT-Behandlung richtete sich nach einem erweiterten Neuromonitoring (SPECT, Bulbusoxymetrie, transkranielle Dopplersonographie) und wurde je nach Regredienz der CVS und dem Auftreten von Nebenwirkungen für 5-10 Tage durchgeführt. 7 Patienten überlebten mit einem guten neurologischen Outcome.

In einer eigenen Serie wurden 100 Patienten mit therapieresistenten ICP-Anstiegen und/oder CVS mit HT behandelt und die Nebenwirkungen sowie das neurologische Outcome nach 1 Jahr evaluiert (Seule, Muroi et al. 2009). 87 der 100 Patienten wurden zusätzlich mit einem Barbituratkoma behandelt. Die Dauer der HT richtete sich nach dem Anhalten von ICP-Anstiegen, der CVS oder dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen. Im Mittel betrug die Dauer der HT-Behandlung 7 ± 4 Tage und die maximale Dauer war 16 Tage. Bei komplikationslosem Verlauf erfolgte die kontrollierte Wiedererwärmung mit 1°C pro Tag. Trotz des hohen Schweregrades der SAB (Hunt und Hess 4-5 in 66%, Fisher 3-4 in 92%) konnte bei 36% der Patienten ein gutes Outcome erreicht werden. Jüngere Patienten (<60 Jahre) überlebten im Vergleich zu älteren häufiger mit einem guten Outcome (39% gegenüber 15%). Patienten, die wegen ICP-Anstiegen und solche, die wegen intrakranieller Hypertension und CVS behandelt wurden, erreichten ein gutes Outcome in 25% und 27% der Fälle. Patienten, welche wegen isolierten CVS ohne ICP-Anstiege behandelt wurden, zeigten ein gutes Outcome in 57.1%.

Die Langzeit-HT über 72 Stunden ist häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden (Gasser, Khan et al. 2003, Muller, Lorenz et al. 2014). In unser Serie entwickelten 47% der Patienten eine Thrombozytopenie ($<100.000/\mu\text{l}$), 52% eine Pneumonie, 40% eine Sepsis und 16% ein ARDS (acute respiratory distress syndrome). 6 Patienten verstarben aufgrund von HT- oder Barbituratkoma-assoziiierter respiratorischer Insuffizienz oder im Multiorganversagen. Keiner der Patienten entwickelte eine zerebrale Nachblutung. In einer Untergruppe von 7 Patienten wurden täglich Spiegel von Interleukin (IL-) 6, Tumornekrosefaktor (TNF-) alpha, IL-1 beta und Leukozytenzahl im Liquor und Blut bestimmt. Die Werte wurden

mit denjenigen von Patienten, die isoliert mittels Barbituratkoma behandelt wurden, verglichen. Es zeigte sich, dass die IL-6-Werte im Liquor und die IL-1-Werte systemisch bei den hypotherm behandelten Patienten tiefer waren, was für eine Abschwächung der inflammatorischen Reaktion durch die HT-Behandlung spricht (Muroi, Frei et al. 2008). In einer späteren Serie von 43 SAB-Patienten, welche zur Fieberbehandlung (22 Patienten) oder HT (21 Patienten) mit endovaskulären Kühlkathetern behandelt wurden, traten in 52% (Normothermie-Gruppe), resp. 23% thromboembolische Komplikationen auf (Muller, Lorenz et al. 2014).

Schlussfolgerungen

Aktuell kann aufgrund fehlender prospektiv kontrollierter Studien keine generelle Empfehlung für die therapeutische HT nach SAB gegeben werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass der Primärschaden in der Akutphase nach SAB potentiell einer HT-Behandlung zugänglich ist. In Zukunft ist dieser Therapieansatz möglicherweise der Grundstein für eine weitere Verbesserung der Prognose nach SAB.

Empfehlungen (SOPs)

- Bei selektiven SAB-Patienten mit therapieresistenten intrakraniellen Druckanstiegen und/oder symptomatischen CVS kann der Einsatz einer HT-Behandlung als „ultimo ratio“ erwogen werden.
- Aufgrund der häufigen und schweren Nebenwirkungen der Langzeit-HT ist neben einer sorgfältigen Auswahl der Patienten ein differenzierter Standard der Neurointensivstation mit hochspezialisierten Therapiekonzepten entscheidend.

Literatur

- Anderson, S. W., M. M. Todd, B. J. Hindman, W. R. Clarke, J. C. Torner, D. Tranel, B. Yoo, J. Weeks, K. W. Manzel and S. Samra (2006). "Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery." *Ann Neurol* **60**(5): 518-527.
- Bederson, J. B., E. S. Connolly, Jr., H. H. Batjer, R. G. Dacey, J. E. Dion, M. N. Diringer, J. E. Duldner, Jr., R. E. Harbaugh, A. B. Patel and R. H. Rosenwasser (2009). "Guidelines for the management of aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association." Stroke **40**(3): 994-1025.
- Gasser, S., N. Khan, Y. Yonekawa, H. G. Imhof and E. Keller (2003). "Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications." J Neurosurg Anesthesiol **15**(3): 240-248.
- Hindman, B. J., E. O. Bayman, W. K. Pfisterer, J. C. Torner and M. M. Todd (2010). "No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial." Anesthesiology **112**(1): 86-101.
- Hindman, B. J., M. M. Todd, A. W. gelb, C. M. Loftus, R. A. Craen, A. Schubert, M. E. Mahla and J. C. Torner (1999). "Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial." Neurosurgery **44**(1): 23-33.
- Inamasu, J., Y. Nakamura, R. Saito and e. al. (2002). "Endovascular treatment for poorest-grade subarachnoid hemorrhage in the acute stage: has the outcome been improved?" Neurosurgery **50**: 1199-1205.
- Karnatovskaia, L. V., A. S. Lee, E. Festic, C. L. Kramer and W. D. Freeman (2014). "Effect of prolonged therapeutic hypothermia on intracranial pressure, organ function, and hospital outcomes among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Neurocrit Care **21**(3): 451-461.
- Kassell, N. F., S. J. Peerless, C. G. Drake, D. J. Boarini and H. P. Adams (1980). "Treatment of ischemic deficits from cerebral vasospasm with high dose barbiturate therapy." Neurosurgery **7**(6): 593-597.
- Kawamura, S., A. Suzuki, H. Hadeishi, N. Yasui and J. Hatazawa (2000). "Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage." Acta Neurochir (Wien) **142**(10): 1117-1121; discussion 1121-1112.
- Kawamura, Y., K. Yamada, A. Masago, H. Katano, T. Matsumoto and M. Mase (2000). "Hypothermia modulates induction of hsp70 and c-jun mRNA in the rat brain after subarachnoid hemorrhage." J Neurotrauma **17**(3): 243-250.
- Lawton, M. T., P. A. Raudzens, J. M. Zabramski and R. F. Spetzler (1998). "Hypothermic circulatory arrest in neurovascular surgery: evolving indications and predictors of patient outcome." Neurosurgery **43**(1): 10-20; discussion 20-11.
- Lovelock, C. E., G. J. Rinkel and P. M. Rothwell (2010). "Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review." Neurology **74**(19): 1494-1501.
- Muller, A., A. Lorenz, B. Seifert and E. Keller (2014). "Risk of thromboembolic events with endovascular cooling catheters in patients with subarachnoid hemorrhage." Neurocrit Care **21**(2): 207-210.
- Muroi, C., K. Frei, M. El Beltagy, E. Cesnulis, Y. Yonekawa and E. Keller (2008). "Combined therapeutic hypothermia and barbiturate coma reduces interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg Anesthesiol **20**(3): 193-198.
- Nagao, S., K. Irie, N. Kawai, T. Nakamura, K. Kunishio and Y. Matsumoto (2003). "The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report." J of Clin. Neuroscience **10**(2): 208-212.

- Ostrowski, R. P., A. R. Colohan and J. H. Zhang (2006). "Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage." Neurol Res **28**(4): 399-414.
- Piepgas, A., V. Elste, T. Frietsch, P. Schmiedek, W. Reith and L. Schilling (2001). "Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion coefficient changes." Neurosurgery **48**(5): 1128-1134; discussion 1134-1125.
- Pluta, R. M., J. Hansen-Schwartz, J. Dreier, P. Vajkoczy, R. L. Macdonald, S. Nishizawa, H. Kasuya, G. Wellman, E. Keller, A. Zauner, N. Dorsch, J. Clark, S. Ono, T. Kiris, P. Leroux and J. H. Zhang (2009). "Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought." Neurol Res **31**(2): 151-158.
- Rothoerl, R. D., T. Finkenzeller, T. Schubert, C. Woertgen and A. Brawanski (2006). "High re-bleeding rate in young adults after subarachnoid haemorrhage from giant aneurysms." Neurosurg Rev **29**(1): 21-25.
- Schubert, G. A., S. Poli, A. Mendelowitsch, L. Schilling and C. Thome (2008). "Hypothermia reduces early hypoperfusion and metabolic alterations during the acute phase of massive subarachnoid hemorrhage: a laser-Doppler-flowmetry and microdialysis study in rats." J Neurotrauma **25**(5): 539-548.
- Schubert, G. A., S. Poli, L. Schilling, S. Heiland and C. Thome (2008). "Hypothermia reduces cytotoxic edema and metabolic alterations during the acute phase of massive SAH: a diffusion-weighted imaging and spectroscopy study in rats." J Neurotrauma **25**(7): 841-852.
- Seule, M., C. Muroi, C. Sikorski, M. Hugelshofer, K. Winkler and E. Keller (2013). "Therapeutic Hypothermia Reduces Middle Cerebral Artery Flow Velocity in Patients with Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." Neurocrit Care.
- Seule, M. A., C. Muroi, S. Mink, Y. Yonekawa and E. Keller (2009). "Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm." Neurosurgery **64**(1): 86-92; discussion 92-83.
- Thome, C., G. Schubert, A. Piepgas, V. Elste, L. Schilling and P. Schmiedek (2001). "Hypothermia reduces acute vasospasm following SAH in rats." Acta Neurochir Suppl **77**: 255-258.
- Thome, C., G. A. Schubert and L. Schilling (2005). "Hypothermia as a neuroprotective strategy in subarachnoid hemorrhage: a pathophysiological review focusing on the acute phase." Neurol Res **27**(3): 229-237.
- Todd, M. M., B. J. Hindman, W. R. Clarke and J. C. Torner (2005). "Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm." N Engl J Med **352**(2): 135-145.
- Torok, E., M. Klopotoski, R. Trabold, S. C. Thal, N. Plesnila and K. Scholler (2009). "Mild hypothermia (33 degrees C) reduces intracranial hypertension and improves functional outcome after subarachnoid hemorrhage in rats." Neurosurgery **65**(2): 352-359; discussion 359.
- Vergouwen, M. D., M. Vermeulen, J. van Gijn, G. J. Rinkel, E. F. Wijdicks, J. P. Muizelaar, A. D. Mendelow, S. Juvela, H. Yonas, K. G. Terbrugge, R. L. Macdonald, M. N. Diringer, J. P. Broderick, J. P. Dreier and Y. B. Roos (2010). "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group." Stroke **41**(10): 2391-2395.
- Wang, Z. P., H. S. Chen and F. X. Wang (2011). "Influence of plasma and cerebrospinal fluid levels of endothelin-1 and NO in reducing cerebral

vasospasm after subarachnoid hemorrhage during treatment with mild hypothermia, in a dog model." Cell Biochem Biophys **61**(1): 137-143.